Aus der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses in Wiesbaden (Direktor: Prof. Dr. Weintraud).

Über die Beeinflussung der Resistenz der roten Blutkörperchen durch hämatoxische Substanzen.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER GESAMTEN MEDIZIN

verfasst und der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

KGL. BAYER. LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

vorgelegt von

EDUARD HANDRICK.

LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1912.

Aus der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses in Wiesbaden (Direktor: Prof. Dr. Weintraud).

Über die Beeinflussung der Resistenz der roten Blutkörperchen durch hämatoxische Substanzen.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER GESAMTEN MEDIZIN

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

verfasst und der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

KGL. BAYER. LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

vorgelegt von

EDUARD HANDRICK.

LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1912.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548309_0079

Meinen lieben Eltern!

Lebenslauf.

Verfasser der Arbeit, Eduard Handrick, wurde am 4. Dezember 1885 zu Crossen a. O. geboren. Vom Januar 1897 an besuchte er das Städt. Gymnasium zu Guben NL. und erlangte dort im März 1906 das Zeugnis der Reife. Er widmete sich dem Studium der Medizin. Im Sommer 1906 begann er sein Studium in Freiburg i. B., im Wintersemester 1906/07 studierte er in Leipzig und die drei folgenden Semester in Kiel, wo er im Juli 1908 die ärztliche Vorprüfung bestand. Die fünf klinischen Semester verbrachte er an der Universität München, wo er am 30. Mai 1911 das Staatsexamen absolvierte.

Seine Lehrer waren die Herren:

Gaupp, Himstedt, Keibel, Kiliani in Freiburg.

Cuhn, Hantsch, Held, Rabl, Spalteholz in Leipzig.

Brand, Harries, Hensen, Reinke, Graf Spee in Kiel.

von Angerer, von Bauer, Doederlein, von Eversbusch, von Gruber, Heine, Kraepelin, von Müller, Neubauer, Neumeyer, Pfaundler, Schlösser, Seitz, Stumpf in München.

In neuerer Zeit hat das Studium der sog. Resistenz der roten Blutkörperchen, worunter bekanntlich ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber hypisotonischen Salzlösungen und hämolytischen Stoffen der verschiedensten Art verstanden wird, weitgehendes Interesse gefunden. Die theoretischen Grundlagen, auf denen der Resistenzbegriff fußt, sind noch keineswegs in jeder Richtung befriedigend bekannt. Die Vorstellungen, die man sich über den Mechanismus der Lösung der Erythrocyten, z. B. in hypisotonischen Kochsalzlösungen zu machen hat, sind zum Teil abhängig von der Auffassung vom Bau der roten Blutkörperchenzelle. Während noch bis in die jüngste Zeit, die von Hamburger, Köppe u. a. begründete Lehre, daß einzig und allein durch osmotische Vorgänge, die zwischen dem Zellinneren und dem umgebenden Medium vermittelst der semipermeabelen Membran stattfinden, der ganze Prozeß der Lyse zustande komme, eine ziemlich allgemeine Geltung hatte, ist doch durch die Fortschritte der Kolloidchemie gezeigt worden, daß die hier in Rede stehenden Vorgänge durchaus komplizierterer Natur sind, als es früher den Anschein hatte.

Trotzdem wir also über das Wesen der Resistenz noch keineswegs ausreichend orientiert sind, hat das Studium vor allem der Resistenzänderung der roten Blutkörperchen das Interesse der Kliniker sowie der experimentellen Pathologen schon seit längerer Zeit erweckt. Die Versuche, Resistenzverschiebungen der Erythrocyten für diagnostische Zwecke verwertbar zu machen, reichen

schon bis zum Anfang der 90er Jahre des vorigen Jahrhunderts zurück (v. Limbeck, Köppe, Hamburger u. a.).

Irgend ein wesentliches Resultat in diagnostischer Beziehung haben die Bestrebungen nicht gehabt, dafür waren die Ergebnisse der nach der Hamburger'schen Methode ausgeführten Resistenzprüfungen der menschlichen Erythrocyten in verschiedenen Krankheitszuständen viel zu schwankend. Selbst bei den eigentlichen Erkrankungen des Blutes, wo man doch am ersten gröbere Ausschläge erwarten dürfte, sind konstante Beziehungen nicht ermittelt worden.

Aus allen klinischen Resistenzprüfungen hat sich als feststehend nur die berühmte Beobachtung von v. Limbeck ergeben, daß beim Ikterus stets eine erhebliche Vermehrung der Resistenz der Erythrocyten gegenüber geringer konzentrierter Kochsalzlösung vorhanden ist. Diese Tatsache ist immer wieder bestätigt worden, und konnte auch experimentell erhärtet werden. v. Limbeck hat seiner Zeit die Einwirkung der beim chronischen Ikterus im Blute vorhandenen Gallensäuren auf die Erythrocyten verantwortlich gemacht, und konnte bereits selbst zeigen, daß durch Injektion gallensaurer Salze ins Blut, auch bei Tieren eine Vermehrung der Resistenz resultiert. Somit war zum erstenmal gezeigt worden, daß es unter dem Einfluß einer genau charakterisierten Substanz zu einer derartigen Beeinflussung der Erythrocyten kommen kann. Das sei im Hinblick auf unsere später mitzuteilenden Versuche schon jetzt hervorgehoben. Um aber in Hinsicht auf die klinische Bedeutung der Resistenz vollständig zu sein, sei noch an die Versuche der modernen, französischen, klinischen Schule erinnert, die nach dem Vorgange Chauffard's und Widal's sich bemüht hat, ein seiner Pathogenese nach unklares Krankheitsbild, den sog. hämolytischen Ikterus, mit einer Verminderung der Resistenz der roten Blutkörperchen in Verbindung zu bringen. Die französischen Autoren fanden, daß es sich hier um eine primäre, meist kongenital und familiär auftretende Unterwertigkeit der Erythrocyten handelt, die sich in vitro durch eine verminderte Widerstandsfähigkeit gegen hypisotonische Salzlösung charakterisiert, im Organismus aber dadurch zum Ausdruck kommt, daß die von Haus aus fragilen Erythrocyten den schon normaler Weise vorhandenen Blutkörperchen-zerstörenden Kräften in vermehrtem Maße preisgegeben sind. Der auf diese Weise zustande kommende Zerfall der Erythrocyten äußert sich nun in einer ganz bestimmten, nur mit Urobilinurie einhergehenden Form des Ikterus. Inwieweit es

berechtigt ist, einzig und allein auf diese Verminderung der Resistenz das erwähnte Krankheitsbild in pathogenetischer Beziehung zu basieren, das müssen weitere Beobachtungen lehren. Übrigens kommt Roth in einer ganz neuerdings erschienenen Arbeit zu einer gleichen Auffassung wie die französischen Autoren.

Man kann nicht sagen, daß das Verständnis des Resistenzproblems als solchem durch die eben erwähnten klinischen Forschungen eine besondere Förderung erfahren hätte. Mehr Aussicht versprachen daher experimentelle Untersuchungen, die das Verhalten der roten Blutkörperchen unter dem Einflusse injizierter Stoffe gegenüber verschieden konzentrierten Kochsalzlösungen und anderen lösenden Substanzen vor allem Ölsäure, Saponin, Kobragift und lytischen Immunseris verfolgten.

An erster Stelle sind hier zu erwähnen, die Untersuchungen von Morawitz und Pratt, sowie Itami und Pratt. Diese injizierten Kaninchen längere Zeit Phenylhydrazin und konnten schon am dritten Tage bei der Prüfung mit hypisotonischen Kochsalzlösungen eine Vermehrung der minimalen wie hauptsächlich der maximalen Resistenz feststellen, die so stark sein konnte, daß selbst in Aqu. dest. keine völlige Lösung der roten Blutkörperchen mehr eintrat. Zugleich konstatierten sie eine mit der Resistenz einhergehende Zunahme des Stromas der roten Blutkörperchen. Letztere bemerkenswerte Veränderung der Erythrocyten, die von ihnen als Pachydermie der roten Blutkörperchen bezeichnet wird, wurde von ihnen in kausalem Zusammenhang mit der Widerstandsfähigkeit gebracht.

Zu ähnlichen Ergebnissen ist auch Rosenthal gekommen, er konnte ebenfalls zeigen, daß nach Injektionen von Blutgiften, wie Phenylhydrazin konstant eine Resistenzvermehrung der roten Blutkörperchen auftritt. Ebenso hat auch er das Phänomen der Stromasedimentvermehrung konstatiert, betont aber, daß letztere unabhängig ist von dem Grade der Resistenzsteigerung. Daraus wird von Rosenthal der Schluß gezogen, daß kein ursächlicher Zusammenhang zwischen beiden Erscheinungen besteht.

Ein weiterer Beweis für die Richtigkeit dieser Anschauung wurde dadurch gegeben, daß sich interessanterweise das Phänomen der Stromavermehrung auch in vitro hervorrufen ließ, wenn man eine Blutkörperchenaufschwemmung eine Zeitlang in einer Lösung von Phenylhydrazin stehen ließ, ohne daß aber eine Vermehrung der Resistenz weder gegen hypisotonische Salzlösung noch gegen-

über anderen hämolytischen Argentien sich nachweisen ließ. Man darf also sagen, daß die Vermehrung der Blutkörperchenstromata, die wahrscheinlich einen Quellungsvorgang darstellt und nicht etwa auf der Vermehrung der Lipoide der roten Blutkörperchen beruht, mit der Resistenzvermehrung als solcher in keinerlei Beziehung steht.

Konnte also durch diese Versuche mit einem gewissen Rechte ausgeschlossen werden, daß durch eine direkte Einwirkung des Phenylhydrazins etwa im zirkulierenden Blute die Resistenzvermehrung verursacht würde, was ja in Analogie mit den schon erwähnten Versuchen von v. Limbeck zu erwarten gewesen wäre, so war aber zu erwägen, inwieweit die durch das Phenylhydrazin gleichzeitig hervorgerufene Anämie und die mit ihr einhergehenden Veränderungen des Knochenmarkes mit der Vermehrung der Resistenz in Beziehung zu setzen sind.

Es ist also ganz allgemein die Frage zu diskutieren, ob diese experimentellen Anämien als solche für die Vermehrung der Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen verantwortlich zu machen sind. Nach den Untersuchungen von Itami und Pratt schien es deshalb wahrscheinlich, weil der Grad der Resistenzerhöhung parallel ging mit dem Grade der erzeugten Anämie, so daß von den genannten Autoren dieses Phänomen als eine Schutz- und Ausgleichsvorrichtung des Organismus gegen den immer weiter gehenden Blutzerfall angesehen worden ist, in dem Sinne, daß nunmehr im Knochenmark Blutkörperchen mit besonderen physikalischen Eigenschaften, die die erhöhte Widerstandsfähigkeit hervorrufen, gebildet werden. Mit Rücksicht auf diese Deduktion ist es daher von besonderer Bedeutung, das Verhalten der Resistenz zu untersuchen bei experimentellen Anämien, die durch verschiedenartige Ursachen hervorgerufen sind. So haben Itami und Pratt die Resistenz bei einfachen Aderlaßanämien untersucht und keine wesentlichen Veränderungen feststellen können. Interessanterweise nimmt diese aber zu, wenn man den Tieren zu gleicher Zeit lackfarbenes, eigenes Blut injiziert. Sattler konnte sogar zeigen, daß, ohne daß gleichzeitig Anämie erzeugt wird, lediglich die Injektion lackfarbenen Blutes Resistenzvermehrung zur Folge hat. Diese letzteren Versuche legen den Gedanken nahe, daß aus den zerfallenen Erythrocyten, sei es daß diese nun bereits in gelöstem Zustande dem Tiere beigebracht werden, oder daß diese unter dem Einflusse des Giftes im Körper in vermehrtem Maße zerfallen, Stoffe frei werden, die auf die roten Blutkörperchen im Sinne einer Resistenzvermehrung wirken.

Es gibt auch noch andere Erklärungsmöglichkeiten, die mehr Wahrscheinlichkeit haben, und auf die wir nach Mitteilung unserer Versuche zurückkommen werden. Über diese soll jetzt zunächst berichtet werden.

Wir haben die Resistenz der roten Blutkörperchen unter dem Einflusse von Substanzen studiert, die in dieser Hinsicht noch nicht geprüft worden sind, nämlich des Benzidins [1]), des Saponins und der Ölsäure. (Auf die Versuche von Schminke und Flury, die ebenfalls mit Ölsäure, aber unter anderen Bedingungen wie wir, arbeiteten, kommen wir noch zurück) (s. Tab. I u. II).

Tabelle I.

Kaninchen 2500 g, erhält subkutan Benzidin in alkoholischer Lösung. (4 g auf 5,0 Alkohol + 50 H_2O.)

Datum	Injektion	Erythrocythen	Leukocyten	Resistenz min. %	Resistenz max. %	Bemerkungen
9. II.—15. II.	pro die 0,12 Benz.	—	—	—	—	—
16. II.	0,1	—	—	0,53	0,40	—
17. II.	0,1	2 600 000	8 000	—	—	—
18. II.	0,1	2 640 000	10 000	0,50	0,42	Zahlreiche punktierte Erythrocyten. Starke Polychromatophilie Hgb. 35 %
19. II.—20. II.	pro die 0,1	—	—	—	—	—
21. II.	—	—	—	—	—	—
22. II.	0,1	3 200 000	6 600	0,53	0,42	Hgb. 35 %
23. II.—1. III.	pro die 0,12	—	—	—	—	—
2. III.	—	—	—	0,50	0,42	Hgb. 42 %
3. III.—17. III.	—	—	—	—	—	—
18. III.	—	—	—	0,46	0,36	—
19. III.—24. III.	0,25 salzs. Benzidin pro die	2 800 000	—	—	—	—
25. III.	0,25	2 600 000	—	0,44	0,30	—

Die Resistenzbefunde wurden mikroskopisch kontrolliert. Der nicht gelöste Rest der Blutkörperchen zeigte starke Autoagglutination. Im Blutbild fand sich zuletzt eine starke Polychromasie, einzelne punktierte Erythrocyten, vereinzelte Normoblasten, Mastzellen und eine starke Leukocytose.

1) Das Benzidin ist in seiner Einwirkung auf Blut und Stoffwechsel erst vor einiger Zeit von Adler (Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 58) studiert worden.

Tabelle II.

Kaninchen 2500 g, erhält subkutan zuerst Benzidinum hydrochloricum, später Benzidin in alkoholischer Lösung (4 g auf 5,0 Alkohol + 50 H_2O). Die alkoholische Lösung wurde vor der Injektion erwärmt.

Datum	Injektion	Erythrocyten	Leukocyten	Resistenz min. %	Resistenz max. %
10. XI.	0,05 Benzidin	5 000 000	—	0,58	0,46
11. XI.	0,1	—	—	—	—
12. XI.	—	—	—	—	—
13.—15. XI.	pro die 0,1	—	—	—	—
16. XI.	—	4 800 000	25 000	0,52	0,28
17.—21. XI.	—	—	—	—	—
22. XI.	0,05	—	—	—	—
23. XI.	0,1	3 200 000	—	—	—
24.—26. XI.	pro die 0,1	—	—	—	—
27. XI.	—	3 300 000	9 800	0,50	0,26
28. XI.—4. XI.	pro die 0,1	—	—	—	—
5. XII.	—	—	—	0,56	0,26
6.—9. XII.	—	—	—	—	—
10.—24. XII.	pro die 0,12 Benzidin in alkohol. Lösg.	—	—	—	—
25. XII.—3. I.	—	—	—	—	—
4. I.	—	—	—	0,48	0,26
5.—10. I.	—	—	—	—	—
10.—16. I.	0,12 pro die	—	—	—	—
17.—20. I.	—	—	—	—	—
20. I.	—	—	—	0,46	0,30

Das Tier wird am 1. Februar getötet. Blutkörperchenzahl vor dem Tode: Erythrocyten 4 000 000, Leukocyten 23 000. Die Sektion ergibt makroskopisch nichts Wesentliches außer mäßiger Vergrößerung der Milz. Seit 5. Dezember fand sich dauernd eine sehr starke Urobilinurie. Durch die Injektion des salzsauren Benzidins wurden Abscesse verursacht, infolgedessen später die alkoholische Lösung angewandt. Die Resistenzbefunde wurden stets mikroskopisch kontrolliert.

Aus Tabelle I und II geht übereinstimmend hervor, daß bei längerer Applikation von Benzidin eine beträchtliche Vermehrung sowohl der maximalen, als auch der minimalen Resistenz eintritt. Selbst bei einem NaCl-Gehalt von 0,26 % waren noch mikroskopisch ungelöste Blutkörperchen zu finden, die stets starke Autoagglutination zeigten.

Aus der Tabelle geht ferner hervor, daß diese starken Grade von vermehrter Resistenz auch vorhanden waren, trotzdem die Tiere keine besonders hochgradige Anämie zeigten.

Ganz anders sind nun die Ergebnisse der Resistenzprüfung, die wir bei mit Sapotoxion behandelten Tieren erhalten haben (s. Tab. III, IV u. V).

Tabelle III.

Kaninchen 2500 g, erhält intravenös in je 10 ccm physiologischer NaCl-Lösung Sapotoxin. Die Hämolyse wurde mikroskopisch kontrolliert.

Datum	Injektion	Erythrocyten	Leukocyten	Resistenz min. %	Resistenz max. %
10. XI.	1,0 mg	5 600 000	—	0,58	0,44
11. XI.	1,0 mg	—	—	—	—
12. XI.	—	—	—	—	—
13.—15. XI.	1,0 mg pro die	—	—	—	—
16. XI.	—	—	—	—	—
17. XI.	1,0 mg	—	—	0,64	0,40
18.—21. XI.	—	—	—	—	—
22. XI.	1,5 mg	—	—	—	—
23.—24. XI.	1,5 mg pro die	—	—	—	—
25. XI.	1,0 mg	—	—	0,64	0,42
26.—27. XI.	—	—	—	—	—
28. XI. bis 6. XII.	1,0 mg pro die	—	—	—	—
7. XII.	1,0 mg	4 300 000 zahlreiche Normoblasten. Vereinzelte Megaloblasten. Getüpfelte Erythrocyten	12 400 ausgesprochene Lymphocytose	0,68	0,56
8.—13. XII.	1,0 mg pro die	—	—	—	—
14.—21. XII.	2,0 mg pro die	—	—	—	—
12. I.	—	—	—	0,56	0,48

Tabelle IV.

Kaninchen 2500 g, erhält intravenös in je 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung Sapotoxin.

Datum	Injektion	Erythrocyten	Leukocyten	Resistenz min. %	Resistenz max. %
24. III.	0,003 g	—	—	0,44	0,36
25. III.	—	—	—	—	—
26.—31. III.	0,005 pro die	—	—	—	—
1. IV.	—	400 000 einzelne Normoblasten	23 000 hauptsächlich polynucleäre Leukocyten; viele Lymphoidzellen	0,72	0,40
2. IV.	0,005 g	—	—	—	—
3. IV.	—	3 200 000 viele basophil getüpfelte Erythrocyten; einzelne Normoblasten	11 000	—	—
4. IV.	0,005 g	—	—	—	—
5. IV.	—	3 480 000	10 600	0,58	0,34

Tabelle V.

Kaninchen 2500 g, erhält Sapotoxin je in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung intravenös.

Datum	Injektion	Erytrocyten	Leukocyten	Resistenz min. %	Resistenz max. %
3. III.	0,001	—	—	0,50	0,40
4. III.	0,001	Hb. 53 %	—	0,53	0,37
5. III.	0,001	—	—	0,53	0,40
6. III.	0,002	—	—	0,53	0,48
7. III.	0,002	—	—	0,58	0,48
8. III.	0,002	—	—	0,66	0,53
9.—13. III.	0,002 pro die	—	—	—	—
14. III.	0,0025	—	—	0,61	0,50
15. III.	0,003	—	—	—	—
16. III.	0,004	3 660 000	—	—	—
17. III.	0,004	—	—	—	—
18. III.	0,005	—	—	0,60	0,48
19. III.	—	—	—	—	—
20. III.	0,005	3 360 000	21 000	—	—
21.—22. III.	0,005	—	—	—	—
23. III.	—	2 800 000	12 000	0,64	0,38

Am 23. März wird das Tier getötet. Das Blutbild zeigt Makrocytose, Mikrocytose, Anisocytose und Polychromatophilie. Im Milzausstrich zeigen sich zahlreiche Myelocyten und Erythroblasten, ebenso im Knochenmarkausstrich.

Pathologisch-anatomischer Befund der Organschnitte:

Leber: o. B. Minimal verfettet; sonst keine wesentlichen Blutbildungsherde.

Milz: Totaler Umbau; nur spärliche Follikelreste. Pulpa sehr blutreich, besteht zum größten Teil aus sehr großen, ungranulierten Zellen mit basophilem Protoplasma und großem sehr blassem Kern, der bläschenförmig, gebuchtet oder halbkreisförmig ist. Wo noch Follikelreste bestehen, sieht man deutlich, wie diese durch das Wuchern der großen Zellen allmählich zum Schwinden gebracht werden. Wenig Myelocyten, viele Normo- und Myeloblastenhaufen. Viele Zellen mit körnigem Blutpigment. Einzelne Knochenmarkriesenzellen.

Knochenmark: Eine im Durchmesser um das 2—3fache vergrößerte kompakte Masse. Keine Spur von Fettlücken. Zelle an Zelle liegend. Teils dieselben großen Zellen als in der Milz, teils viel Myelocyten und Erythroblasten. Die Hauptmasse aller Zellen sind die großen Ungranulierten, so daß ein regelmäßiges fast tumorartiges Bild zustande kommt. Viele Riesenzellen. Fast keine roten Blutkörperchen.

Aus diesen drei Tabellen geht also hervor, daß es schon nach relativ kurzer Zeit gelingt, durch Injektion von geringen Mengen Sapotoxin, nicht nur keine Erhöhung der Resistenz,

sondern eine beträchtliche Verminderung der minimalen Resistenz zu erzielen. Während als Mittelwert der minimalen Resistenz 0,56 % hingestellt werden kann, erhielten wir hier Werte von 0,64—0,72 %.

Weniger deutlich war eine Einwirkung auf die maximale Resistenz festzustellen, dieselbe bewegte sich in normalen Grenzen oder war nur wenig vermehrt.

Tabelle VI.

Kaninchen (schwanger) 2500 g, erhält intravenös ölsaures Natron.

Datum	Injektion	Erythrocyten	Leukocyten	Resistenz min. %	Resistenz max. %
22. III.	0,0025 g pro die	58 % Hb.		0,44	0,34
23.—27. III.	0,005 g pro die	—	—	—	—
28. III.	0,005 g	4440000 42 % Hb. Zahlreiche Makrocyten. Anisocytose. Sehr starke Polychromasie. Sehr viel basophil punktierte Erythrocyten. Einzelne Normoblasten.	10700		
29. III.—2. IV.	0,005 g pro die	—	—	—	—
3. IV.	0,007 g	4600000	12000	—	—
4. IV.	0,008 g	—	—	—	—
5. IV.	0,009 g	—	—	—	—
6.—8. IV.	Keine Injektion	—	—	—	—
9.—10. IV.	0,01 g	—	—	—	—
11. IV.	Keine Injektion	—	—	—	—
12. IV.	0,02 g	—	—	—	—
13. IV.	Keine Injektion	—	—	0,6	0,44

Am 24. März abortierte das Tier.

Aus diesem Versuche, bei denen aus äußeren Umständen leider nur einmal die Resistenz geprüft wurde, zeigte sich ebenfalls im Sinne der Sapotoxinversuche eine Herabsetzung der minimalen Resistenz.

Schminke und Flury haben bei Ölsäureversuchen keine Resistenzveränderung gegenüber hypotonischen Salzlösungen, sondern eine, allerdings auch nicht besonders hochgradige, Resistenzerhöhung gegen Ölsäure in vitro gefunden. Diese Autoren aber

haben die Ölsäure per Os verabreicht, und es ist wohl wahrscheinlich, daß durch diese Applikationsweise eine intensive Wirkung auf das Blut selbst und die hämatopoetischen Organe nicht erzielt worden ist.

Bezüglich der Stromavermehrung, auf die wir ebenfalls achteten, zeigte sich, daß diese gänzlich unabhängig davon war, ob eine Vermehrung oder eine Verminderung der Resistenz erzielt wurde, so war z. B. bei den mit Sapotoxin behandelten Tieren neben der starken Resistenzverminderung eine deutliche Stromavermehrung nachweisbar.

Zu gleichen Resultaten scheint auch Rowe gekommen zu sein, wie aus seiner, uns leider nur im Referat zugänglichen, letzthin erschienenen Arbeit hervorgeht. Er hat im Gegensatz zu Itami und Pratt bei Phenylhydrazin keine Resistenzvermehrung, wohl aber eine deutliche Stromavermehrung feststellen können.

Fassen wir das Gesamtresultat unserer Versuche zusammen, so ergibt sich bezüglich des Verhaltens der Resistenz ein gegensätzliches Verhalten der Versuchstiere, die mit Benzidin einerseits, und Sapotoxin und Ölsäure andererseits gespritzt worden sind.

Das Benzidin auf der einen Seite, Sapotoxin und Ölsäure auf der anderen, können als Repräsentanten zweier Blutgifttypen gelten. Das Benzidin gehört wohl ebenso wie Phenylhydrazin, Toluylendiamin und andere ähnliche Verbindungen in die Gruppe der von Gravitz sog. plasmotropen Gifte, während die beiden anderen eigentliche hämolytische Gifte darstellen.

Wir müssen nun auf den zweifellos verschiedenen Wirkungsmechanismus etwas näher eingehen, da hierdurch auch das differente Verhalten der Resistenz unter dem Einflusse der Gifte am besten eine Erklärung finden kann.

Die plasmotropen Gifte wirken nun in den gewöhnlich zu Versuchen benutzten Mengen nicht direkt hämolytisch, sondern sie entfalten ihre Wirkung wahrscheinlich dadurch, daß die roten Blutkörperchen in den blutzerstörenden Organen, vornehmlich Milz und Leber, einer vermehrten Vernichtung anheimfallen, sei es nun, daß sich unter dem Einfluß der erwähnten Gifte in den genannten Organen Hämolysine bilden, wie dies von französischen Autoren neuerdings wahrscheinlich gemacht wurde (Nolf, Semaine médicale 1911) oder sei es, daß, wie Gravitz annahm, durch die Gifte eine leichte Alteration der Blutkörperchen veranlaßt wird, wodurch sie einer erhöhten Zerstörung in Leber und Milz leichter als normale Blutkörperchen zugänglich werden. Auch die neueren Unter-

suchungen, welche das Verhalten der blutbildenden Organe unter dem Einflusse der genannten Gifte studiert haben, haben uns über den feineren Wirkungsmechanismus, der zur Anämie führt, keinen näheren Aufschluß geben können, aber die wichtige Tatsache kennen gelehrt, daß im Knochenmarke reparative Vorgänge Platz greifen, die eine Restitution der Blutkörperchen nach Aussetzen des Mittels immer wieder möglich machen. Wir glauben, daß die Veränderungen des Knochenmarkes, ebenso wie die myeloiden Umwandlungen in Milz und Leber, nicht einer direkten Einwirkung der Gifte ihre Entstehung verdanken, sondern erst sekundär zustande kommen, infolge der aus den zerfallenden roten Blutkörperchen frei werdenden, die blutbildenden Organe stimulierenden Substanzen. Demgemäß findet sich auch, und wir können das für die Benzidintiere bestätigen, ein in erhöhtem Maße tätiges erythropoetisches Zellenmark. Man kann sich vorstellen, daß die hier gebildeten jugendlichen und zu einer verfrühten Ausschwemmung kommenden roten Blutkörperchen (kenntlich an der starken Polychromasie) gegenüber den verschiedensten Einflüssen ein stärkeres Widerstandsvermögen zeigen als die ausgereiften Blutkörperchen, die unter normalen Verhältnissen in den Kreislauf gesandt werden.

Anders aber liegen die Verhältnisse beim Sapotoxin, dem Typ der hämolytischen Gifte. Es sei gleich hier vorweggenommen, daß wir diese Substanz in so geringen Mengen injiziert haben, daß von hämolytischer Wirkung keine Rede sein kann.

Aber für diese durch das Sapotoxin repräsentierten cytolytischen Substanzen haben Isaac und Möckel nachgewiesen, daß sie vorzugsweise in den hämatopoetischen Organen verankert werden und hier in kleinen Mengen, infolge ihrer Fähigkeit die Zellipoide zu dekomponieren, Hyperplasien hervorzurufen, in größeren Mengen aber vorwiegend im Knochenmark eine vollständige Zerstörung desselben veranlassen können.

So haben wir auch bei unseren jetzigen Versuchen gefunden, daß bei den sehr kleinen Mengen, die zur Injektion benutzt wurden, im Knochenmark eine außerordentliche Zellhyperplasie Platz gegriffen hatte, die so stark war, daß das sonst so zarte Kaninchenknochenmark einen derben 2—3fach verdickten Strang darstellte, der mikroskopisch auch nicht die Spur von Fettlücken aufwies. Aber, und das ist wichtig zu betonen, diese Zellhyperplasie bot nicht das Bild eines regenerativen Zellenmarks wie beim Benzidin, sondern es bot mehr das Bild eines leukämischen Markes, insofern

die ungranulierten Vorstufen der weißen Blutzellen wesentlich über alle anderen Zellen überwiegen.

Wir haben also hier vor uns nicht ein Mark, das aus regenerativen Gründen hypertrophisch geworden ist, sondern ein durch das Saponin direkt toxisch beeinflußtes Mark. Daß die in der überstürzten Bildung von pathologischen Zellen sich äußernde Myelopathie auch dazu geführt hat, daß auch die in der Blutbahn abgestoßenen, äußerlich normal erscheinenden roten Blutkörperchen physikalisch minderwertig erscheinen, dürfte ohne Weiteres verständlich sein, und diese Minderwertigkeit kommt eben in unseren Versuchen zum Ausdruck in der starken Herabsetzung der minimalen Resistenz, und auch in der Tatsache, daß im Gegensatz zum Benzidin und Phenylhydrazin die maximale Resistenz eine wesentliche Änderung im Sinne einer deutlichen Vermehrung nicht erfahren hat.[1])

So kann denn im Verhalten der Resistenz der roten Blutkörperchen wenigstens in den experimentellen Anämien ein Indikator dafür gesehen werden, ob wir die Anämie als eine primär myelopatische oder als eine sekundäre durch vermehrte Zerstörung von roten Blutkörperchen bedingte ansehen können. Den Typ der ersteren stellt in unseren Versuchen das Sapotoxin dar und ebenso die Ölsäure, die, wenn auch schwächer wirkend, im Wesentlichen die gleichen physikalischen und anatomischen Veränderungen bei intravenöser Applikation hervorruft, den der letzteren das Benzidin.

Mit den im Vorstehenden entwickelten Anschauungen läßt sich auch die Tatsache gut vereinigen, daß durch einfache Aderlässe, die das Knochenmark in seiner Tätigkeit schädigen, keine Vermehrung der Resistenz zustande kommt, eine solche aber wohl zu erzielen ist, wenn dem Knochenmark durch Injektion lackfarbenen Blutes die Substanzen zugeführt werden, welche auch normalerweise den Reiz darstellen, der die Tätigkeit des Markes stimuliert und für ein Gleichgewicht zwischen Untergang und Bildung der Erythrocyten sorgt.

1) Anmerkung bei der Korrektur. Aus kürzlich erschienenen interessanten Arbeiten Pappenheims und seiner Schüler geht allerdings hervor, daß die Erhöhung der maximalen Resistenz ausschließlich durch direkte Einwirkung bestimmter Gifte auf die Erythrocyten zustande kommt und auf das Auftreten der gegen alle Agentien sehr resistenten Heinz'schen Körperchen zu beziehen ist. Damit stimmt überein, daß in unseren Versuch mit Saponin, welches die Erythrocyten in vivo nicht schädigt, die maximale Resistenz nicht verändert ist.

Sehen wir also in der Resistenzverminderung gegenüber hypisotonischen Kochsalzlösungen ein Symptom dafür, daß minderwertige rote Blutkörperchen gebildet werden, so ist auch zu erwarten, daß sich diese verminderte Widerstandsfähigkeit auch gegenüber anderen Einflüssen dokumentieren muß. Wir haben daher auch versucht, uns über das Verhalten der roten Blutkörperchen unserer Versuchstiere gegenüber Saponin ein Urteil zu bilden, diese Versuche sind aber noch nicht abgeschlossen und es wird vielleicht später noch darüber berichtet werden. Ebenso wäre auch noch die Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten gegenüber Kobragift zu prüfen.

Zum Schluß erlaube ich mir Herrn Dr. Isaac für die Anregung zu der Arbeit, Herrn Professor Weintraud für das Interesse daran und Herrn Professor Dietrich von Müller für das Referat meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Lektüre.

Chauffard, Pathogenie de l'ictère congenital de l'adulte Semaine med. 1907 Nr. 1.
Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre. Wiesbaden 1902.
Isaac u. Möckel, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung des Saponins auf die hämatopoetischen Organe. Zeitschr. für klin. Med. 72. Bd. H. 3 u. 4.
Itami u. Pratt, Über Veränderungen der Resistenz und der Stromata bei experimentellen Anämien. Biochem. Zeitschr. XVIII p. 302, 1909.
v. Limbeck, Grundriß einer klin. Pathologie des Blutes. Jena 1892.
Morawitz u. Pratt, Münch. med. Wochenschr. 1908 Nr. 35. Einige Beobachtungen bei experiment. Anämien.
Rosenthal, F., Die sogen. Pachydermie der Erythrocyten bei Phenylhydrazinanämie. Fol. haem. X, 1, p. 253, 1910.
Roth, Über die hämolyt. Anämie. Deutsches Arch. f. klin. Med. 106, 1912.
Rowe, Christian, Das Verhalten der Resistenz und die Veränderungen der Stromata der Erythrocyten bei Vergiftungen mit Phenylhydrazin und Hydrobenzol. Inaug.-Diss. Leipzig, Dez. 1911.
Sattler, J., Über exp. erzeugte allgemeine Resistenzerhöhung der roten Blutkörperchen. Fol. haem. IX p. 216, 1910.
Schminke u. Flury, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak.
Widal, Abrami et Brulé, Les ictères d'origine hamolytiques. Arch. d. mal. du cœur etc. 1908.

G. Pätz'sche Buchdr. Lippert & Co. G. m. b. H., Naumburg a. d. S.

G. Pätz'sche Buchdruckerei Lippert & Co. G. m. b. H., Naumburg a. d. S.